

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

POTELIGEO 4 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af mógamúlísúmabi í 5 ml, sem jafngildi 4 mg/ml.

Mógamúlísúmab er framleitt með raðbrigða erfðatækni í eggjastokkum kínverskra hamstra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

POTELIGEO er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með svepplíki eða Sezary heilkenni sem hafa fengið a.m.k. eina altæka meðferð áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð verður að vera hafin af og fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferð og hún skal aðeins gefin af heilbrigðisstarfsfólki á stað þar sem búnaður til endurlífgunar er til staðar.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 mg/kg mógamúlísúmab, gefinn með innrennsli í bláæð á a.m.k. 60 mínútum. Gjöf fer fram vikulega á dögum 1, 8, 15 og 22 meðan á fyrstu 28 daga lotunni stendur og síðan eru innrennsli gefin á tveggja vikna fresti á degi 1 og 15 í næstu 28 daga lotu, þar til sjúkdómur versnar eða óviðundandi eiturvekana verður vart.

POTELIGEO skal gefa innan 2 daga frá áætluðum degi. Ef meira en 2 dagar hafa liðið síðan gefa átti skammtinn skal gefa næsta skammt eins fljótt og auðið er og eftir það skal halda skammtaáætlun áfram á ný byggt á nýjum dagsetningum.

Mælt er með forlyfjagjöf með hitalækkandi lyfi og andhistamíni fyrir fyrsta innrennslið með POTELIGEO. Ef vart verður við innrennslisviðbrögð skal gefa forlyf fyrir næstu innrennsli með POTELIGEO.

Breyting skammta

Húðviðbrögð

Sjúklingar sem fengu mógamúlísúmab hafa fengið lyfjaútbrot sem reyndust stundum svæsin og/eða alvarleg.

- Ef útbrot (lyfjatengd) koma fram af stigi 2 eða 3 (í meðallagi mikil eða svæsin) verður að gera hlé á meðferð með mógamúlísúmabi og meðhöndla útbrotin á viðeigandi hátt þar til útbrotin batna og ná stigi 1 eða minna (væg), en þá má hefja meðferð með mógamúlísúmabi á ný.
- Hætta skal notkun POTELIGEO til frambúðar ef um er að ræða lífshættuleg útbrot (stig 4) (sjá kafla 4.4).

Innrennslistengd viðbrögð

- Gera skal tímabundið hlé á innrennsli með POTELIGEO ef um er að ræða væg til svæsin (stig 1-3) innrennslistengd viðbrögð og tengd einkenni. Minnka skal hraða innrennslis um a.m.k. 50% þegar innrennslið er hafið að nýju eftir að einkennin hafa gengið til baka. Ef viðbrögðin koma fram á ný skal íhuga að hætta innrennslinu (sjá kafla 4.4).
- Hætta skal notkun POTELIGEO til frambúðar ef um er að ræða lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð (stig 4) (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun POTELIGEO hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki mælt með aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki mælt með aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi. POTELIGEO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

POTELIGEO er til notkunar í bláæð. Aðeins skal gefa það með innrennsli í bláæð, á a.m.k. 60 mínútum. Sjá ráðleggingar hér að ofan hvað varðar innrennslistengd viðbrögð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Húðviðbrögð

Sjúklingar sem fengu mógamúlísúmab hafa fengið lyfjaútbrot sem reyndust stundum svæsin og/eða alvarleg.

Við gjöf mógamúlísúmabs hjá sjúklingum með T-frumueitilæxli önnur en svepplíki eða Sezary heilkenni hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju hjá innan við 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum og einnig var tilkynnt um slíkt eftir markaðssetningu; sum þeirra tilvika sem tilkynnt var um reyndust banvæn. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum hvað varðar einkenni eða teikn sem gefa til kynna Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos í húðþekju. Ef vart verður við slíkt skal gera hlé á meðferð með POTELIGEO og ekki hefja meðferð á ný nema búið sé að útiloka Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos í húðþekju og húðviðbrögð hafi batnað og náð stigi 1 eða minna. Ef vart verður við Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos í húðþekju skal gefa viðeigandi meðferð. Sjá upplýsingar um breytingar á skömmtum í kafla 4.2.

Innrennslistengd viðbrögð

Vart hefur orðið við bráð innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mógamúlísúmabi. Innrennslistengd viðbrögð voru að mestu væg eða í meðallagi alvarleg en í nokkrum tilfellum hefur þó verið tilkynnt um alvarleg viðbrögð (stig 3). Í flestum tilfellum koma innrennslistengd viðbrögð fram meðan á fyrsta innrennslinu stendur eða stuttu eftir að því lýkur (öll innan 24 klst. eftir lyfjagjöf) og þeim fækkar með næstu meðferðum.

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum meðan á innrennslinu stendur og eftir að því lýkur. Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram skal tafarlaust hætta notkun mógamúlísúmabs til frambúðar og veita viðeigandi lækni meðferð.

Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram skal gera hlé á innrennslinu og hefja viðeigandi lækni sumönnun.

Hefja má innrennslið á ný með hægari hraða eftir að einkennin hafa gengið til baka. Sjá upplýsingar um forlyfjagjöf og breytingar á skömmtum í kafla 4.2.

Sýkingar

Einstaklingar með svepplíki eða Sezary heilkenni sem fá meðferð með mógamúlísúmabi eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar sýkingar og/eða veiruendurvirkjun. Samhliða notkun mógamúlísúmabs með altækum lyfjum til ónæmistemprunar eða öðrum viðurkenndum meðferðum við svepplíki eða Sezary heilkenni hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með henni, einkum vegna hættu á alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum sem fá meðferð með mógamúlísúmabi. Nota má stera til útvortis notkunar eða litla skammta af altækum barksterum meðan á meðferð stendur með mógamúlísúmabi; hins vegar getur hættan á alvarlegri sýkingu og/eða veiruendurvirkjun verið aukin ef um er að ræða samhliða gjöf með altækum ónæmisbælandi lyfjum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni um sýkingu og veita strax meðferð.

Gera á prófanir fyrir lifrabólgu B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með mógamúlísúmabi er hafin. Hjá sjúklingum sem mælast jákvæðir fyrir núverandi/fyrri lifrabólgu B sýkingu, er mælt með því að rætt sé við lækni sem hefur sérþekkingu á meðferð við lifrabólgu B til að fá ráðleggingar að því er varðar viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir endurvirkjun lifrabólgu B.

Fylgikvillar ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eftir notkun mógamúlísúmabs

Tilkynnt hefur verið um fylgikvilla á borð við alvarlega hýsilsótt hjá sjúklingum með T-frumueitilæxli önnur en svepplíki eða Sezary heilkenni sem fengu ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eftir notkun mógamúlísúmabs.

Tilkynnt var um aukna hættu á fylgikvillum í tengslum við ígræðslu þegar mógamúlísúmab var gefið stuttu (u.þ.b. 50 dögum) fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til fyrstu vísbendinga um fylgikvilla ígræðslu.

Öryggi meðferðar með mógamúlísúmabi eftir samgena eða ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hefur ekki verið rannsakað.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá mógamúlísúmab. Oftast varð vart við æxlislýsuheilkenni á fyrsta mánuði meðferðar. Sjúklingar með æxli sem stækka hratt og mikla æxlisbyrði eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með viðeigandi rannsóknarprófum og klínískum prófum á stöðu blóðsalta, vökvabúskap og nýrnastarfsemi, einkum á fyrsta mánuði meðferðar, og meðhöndla í samræmi við bestu starfsvenjur lækniþjónustu. Meðhöndlun æxlislýsuheilkennis getur verið meðal annars mikil vökvagjöf, leiðrétting á óeðlilegum blóðsaltsgildum, meðferð við þvagsýrudreyra og stuðningsmeðferð.

Hjarta

Eitt tilfelli bráðs hjartadreps kom fram hjá sjúklingi í klínískri rannsókn sem var með svepplíki/Sezary heilkenni og fékk mógamúlísúmab. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með önnur T-frumueitilæxli

var tilkynnt um álagshjartakvilla (eitt tilfelli) og brátt hjartadrep (eitt tilfelli). Ýmsa áhættuþætti var að finna í sjúkrasögu þessara einstaklinga. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með áhættuþætti í tengslum við hjartasjúkdóma og viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir.

Stór frumu umbreytingar (Large cell transformation)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með stórfrumu umbreytingar.

Annað

Mógamúlísúmab skal ekki gefa undir húð eða í vöðva, með hraðri gjöf í bláæð eða með innspýtingu (bolus) í bláæð.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeining, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem er jafngildir 0,2 mg/mL. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir kvenna

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með POTELIGEO og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun mógamúlísúmab á meðgöngu. Þótt mógamúlísúmab berist yfir fylgju hjá krabbaloðöpum benda dýrarannsóknir hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3), fyrir utan lyfjafræðileg áhrif á föstur. Til öryggis ætti að forðast notkun mógamúlísúmabs á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort mógamúlísúmab skilst út í brjóstamjólk. Þekkt er að IgG manna skiljast út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu en styrkur þeirra lækkar svo stuttu síðar niður í lægri gildi; þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti á þessu stutta tímabili. Eftir þetta er hægt að nota POTELIGEO við brjóstgjöf ef klínísk þörf er fyrir hendi.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif mógamúlísúmabs á frjósemi hjá mönnum. Engar sérstakar dýrarannsóknir hafa verið framkvæmdar til þess að meta áhrif mógamúlísúmabs á frjósemi. Ekki varð vart við neinar aukaverkanir á æxlunarfæri karl- og kvendýra í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mógamúlísúmab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta getur komið fram eftir gjöf mógamúlísúmabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Þær alvarlegu aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru lungnabólga, sótthiti, innrennslistengd viðbrögð og netjubólga.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru innrennslistengd viðbrögð og útbrot (lyfjaútbrot); flestar töldust ekki alvarlegar og voru af stigi 1 eða 2.

Svæsnar aukaverkanir voru m.a. öndunarbílun af stigi 4 (1,1%) og aukaverkanir af stigi 5 voru fjölvöðvabólga og sýklasótt (0,5% hvor).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar eftir líffæra- og tíðniflokkum og skilgreindar á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Lyfjaaukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu POTELIGEO (N=184)

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, dauðkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
Innkirtlar	Algengar	Vanvirkur skjaldkirtill
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, munnbólga
	Algengar	Uppköst
	Algengar	Ristilbólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, útlímabjúgur, sóttthiti
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Bráð lifrabólga, lifrabólga
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar ^a
	Algengar	Sýking í efri hluta öndunarfæra
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar	Innrennslistengd viðbrögð
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkaður alanínámínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkaður alkalínfosfatasi í blóði, fækkun eítílfrumna
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Lyfjaútbrot (þ.m.t. húðútbrot)

^a Hársliðursbólga, netjubólga, hvítsveppasýking, lungnabólga, sýklasótt, húðsýking, hlustarbólga, ristill, húðsýking af völdum klasakokka, þvagfærasýking, áblásturssótt og stórfrumuveira

Lýsing á völdum aukaverkunum

Húðviðbrögð

Sjúklingar sem fengu POTELIGEO hafa fengið lyfjaútbrot sem reyndust stundum svæsin og/eða alvarleg. Flest meðferðartengd húðviðbrögð voru af stigi 1 eða 2, og lyfjaútbrot af stigi ≥ 3 komu fram hjá 4,3% sjúklinga. Ekki varð vart við tiltekið mynstur varðandi tíma fram að upphafi einkenna hvað varðar lyfjaútbrot og útbrot; tilfelli komu ýmist fram snemma eða seint.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 33% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með POTELIGEO. Flest innrennslistengd viðbrögð sem tengdust meðferð voru af stigi 1 eða 2 og komu fram meðan á fyrsta innrennslinu stóð eða stuttu eftir að því lauk. Svæsin viðbrögð (stig 3) komu fram hjá 4% sjúklinga.

Nýgengi innrennslistengdra viðbragða var mest eftir fyrsta innrennslið (28,8% einstaklinga) en minnkaði í $\leq 3,8\%$ einstaklinga eftir tvö eða fleiri innrennsli.

Hlé var gert á innrennsli hjá u.þ.b. 6% sjúklinga en í flestum tilfellum (u.þ.b. 90%) átti það sér stað meðan á fyrstu lotu meðferðar með mógamúlísúmabi stóð.

Innan við 1% sjúklinga sem fengu meðferð í klínísku rannsókninni 0761-010 hætti meðferð vegna innrennslistengdra viðbragða.

Alvarlegar sýkingar

Sjúklingar með svepplíki eða Sezary heilkenni eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar sýkingar vegna skemmda á húð af völdum húðsjúkdóms og ónæmisbælandi áhrifa sjúkdóma annars staðar en í húð, en meðferð með mógamúlísúmabi getur aukið þessa áhættu. Alvarlegar sýkingar á borð við sýklasótt, lungnabólgu og húðsýkingar komu fram hjá 14,3% einstaklinga sem fengu mógamúlísúmab. Tíminn fram að upphafi einkenna eftir fyrsta skammt var mjög mislangur. Flestir sjúklingar náðu bata eftir sýkingu. Í klínísku rannsókninni (0761-010) komu fram 2 tilfelli þar sem tilkynnt var um öndunarbílun sem leiddi til dauða hjá sjúklingum með svæsna lungnabólgu sem kom fram meira en 9 mánuðum eftir að meðferð var hafin með mógamúlísúmabi.

Ónæmissvörun

Í kjölfar innrennslis með POTELIGEO í klínískum rannsóknum á notkun POTELIGEO hjá sjúklingum með T-frumuhvítblæði/eitilæxli eða T-eitilfrumuæxli í húð, greindist jákvætt svar við mótefnum gegn mógamúlísúmabi sem komu fram við meðferð hjá um það bil 14% sjúklinga (44 af 313 metanlegum sjúklingum). Engin jákvæð svörun kom fram hvað varðar hlutleysandi mótefni.

Meltingarfæri

Ristilbólga lýsti sér aðallega sem vatnskenndur niðurgangur, í sumum tilvikum verulegur.

Öryggi eftir síðasta skammt

Af þeim 320 einstaklingum sem voru útsettir fyrir mógamúlísúmabi í klínísku rannsókninni 0761-010 fékk 21 (6,6%) a.m.k. eina alvarlega lyfjaaukaverkun sem kom fram innan 90 daga eftir síðustu lyfjagjöf rannsóknarinnar.

Af þessum aukaverkunum voru alvarlegar lyfjaaukaverkanir sem tilkynnt var um hjá fleiri en einum sjúklingi skráðar í líffæraflokkana sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra (7 [2,2%] sjúklingar), almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað (5 [1,6%] sjúklingar), öndunarfæri, brjósthol og miðmæti (4 [1,3%] sjúklingar), stoðkerfi og bandvefur (3 [0,9%] sjúklingar), lifur og gall (2 [0,6%] sjúklingar), og áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar (2 [0,6%] sjúklingar). Í öllum öðrum líffæraflokkum var tilkynnt um alvarlegar lyfjaaukaverkanir hjá einum sjúklingi (0,3%).

Þær öryggisupplýsingar sem komu fram næstu 90 dagana eftir síðasta skammtinn af mógamúlísúmabi eru í samræmi við öryggisupplýsingar sem komu fram meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

Aldraðir

Öryggi hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) var almennt í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum sjúklingum, nema að því er varðar húðviðbrögð og innrennslistengd viðbrögð sem sáust oftast hjá eldri einstaklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtn með mógamúlísúmabi. Ef ofskömmtn á sér stað skal hafa náðið eftirlit með sjúklingi (í a.m.k. 1 klst.), þ.m.t. með lífsmörkum, og veita stuðningsmeðferð ef á þarf að halda.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar, einstofna mótefni
ATC-flokkur: L01FX09

Verkunarháttur

Mógamúlísúmab er fúkósýlsykursvipt (defucosylated), mannaðlagð IgG1 kappa ónæmisglóbúlín sem binst CCR4 á valbundinn hátt, en það er G-prótein tengdur viðtaki fyrir CC efnatoga sem á sinn þátt í að flytja eítílfrumur til ýmissa líffæra, m.a. húðarinnar, sem veldur eyðingu markfrumna. CCR4 er tjáð á yfirborði tiltekinna krabbameinsfrumna, m.a. þegar um er að ræða illkynja sjúkdóma í T-frumum á borð við svepplíki og Sezary heilkenni þar sem CCR4 tjáning er eðlislæg.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun mógamúlísúmabs við meðferð sjúklinga með svepplíki eða Sezary heilkenni í opinni, fjölsetra 3. stigs klínískri rannsókn (0761-010) á 372 fullorðnum einstaklingum sem var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá meðferð með annað hvort mógamúlísúmabi eða vorinostatí. Í hvorum armi tóku 186 sjúklingar þátt. Innrennsli með mógamúlísúmabi var gefið með skammti sem nam 1 mg/kg einu sinni í viku meðan á fyrstu 28 daga lotunni stóð (á dögum 1, 8, 15 og 22) og á dögum 1 og 15 í næstu 28 daga lotum. Vorinostat var gefið með upphafsskammti sem nam 400 mg til inntöku einu sinni á dag frá degi 1 í 28 daga lotum. Þegar sjúkdómur versnaði eða óviðunandi eiturverkanir komu fram hjá sjúklingum sem fengu vorinostat var þeim leyft að skipta yfir í meðferð með mógamúlísúmabi. Sjúklingar sem skiptu um meðferð höfðu fengið allt að 46 mánaða meðferð með mógamúlísúmabi við lok upplýsingasöfnunar (data cut) í desember 2016. Meðferð var haldið áfram með mógamúlísúmabi þar til sjúkdómur versnaði eða óviðunandi eiturverkanir komu fram. Sjúklingar með virka sjálfsnæmissjúkdóma, meinvörp í miðtaugakerfi og sjúkdóma sem kölluðu á altæka meðferð með barksterum eða öðrum ónæmisbælandi lyfjum, eða virka sýkingu sem kallaði á meðferð á borð við HIV eða lifrabólgu B eða C, fengu ekki að taka þátt í rannsókninni. Sjúklingar með ECOG færnistöðu ≥ 2 fengu heldur ekki þátttöku. Í upphafi rannsóknarinnar voru 38% með sjúkdóm af stigi IB-II, 10% af stigi III og 52% af stigi IV. Sjúklingar fengu þátttöku í rannsókninni burtséð frá tjáningu CCR4 í húðsýni fyrir upphaf rannsóknar.

Megin verkunarendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) byggð á mati rannsóknaraðila samkvæmt viðmiðum um samsetta almenna svörun, þar sem tekið var tillit til allra sjúkdómshólfa sem hugsanlega urðu fyrir áhrifum (húð, blóð, eitlar og innyfli). Svörun í húð og blóði var metin á 4 vikna fresti. Svörun í eitlum og innyflum var metin eftir 4 vikur, síðan á 8 vikna fresti fyrsta árið og á 16 vikna fresti eftir það.

Hjá öllum sjúklingum lá fyrir vefjafræðilega staðfest greining á annað hvort svepplíki (56,5% og 53,2%) eða Sezary heilkenni (43,5% og 46,8%) í hópunum sem fengu mógamúlísúmab og vorinostat (í þessari röð) og höfðu fengið a.m.k. eina altæka meðferð áður. Þær altæku meðferðir sem oftast höfðu verið notaðar áður handa einstaklingum í Evrópu voru bexaróten (70%), interferón (59%), metótrexat (49%), ljósmeðferð á blóði utan líkama (ECP) (31%) og gemcitabín/meðferðaráætlanir með gemcitabíni (28%).

Lengd útsetningar með mógamúlísúmabi var að miðgildi 5,6 mánuðir (á bilinu: <1 til 45,3 mánuðir). 56% sjúklinga fengu mógamúlísúmab í a.m.k. 6 lotur og 25% sjúklinga fengu mógamúlísúmab í a.m.k. 12 lotur.

Aldur sjúklinga var að miðgildi 64 ár þegar skimun fór fram (á bilinu 25 til 101 ára), 49,5% voru 65 ára eða eldri og 58,1% voru karlkyns.

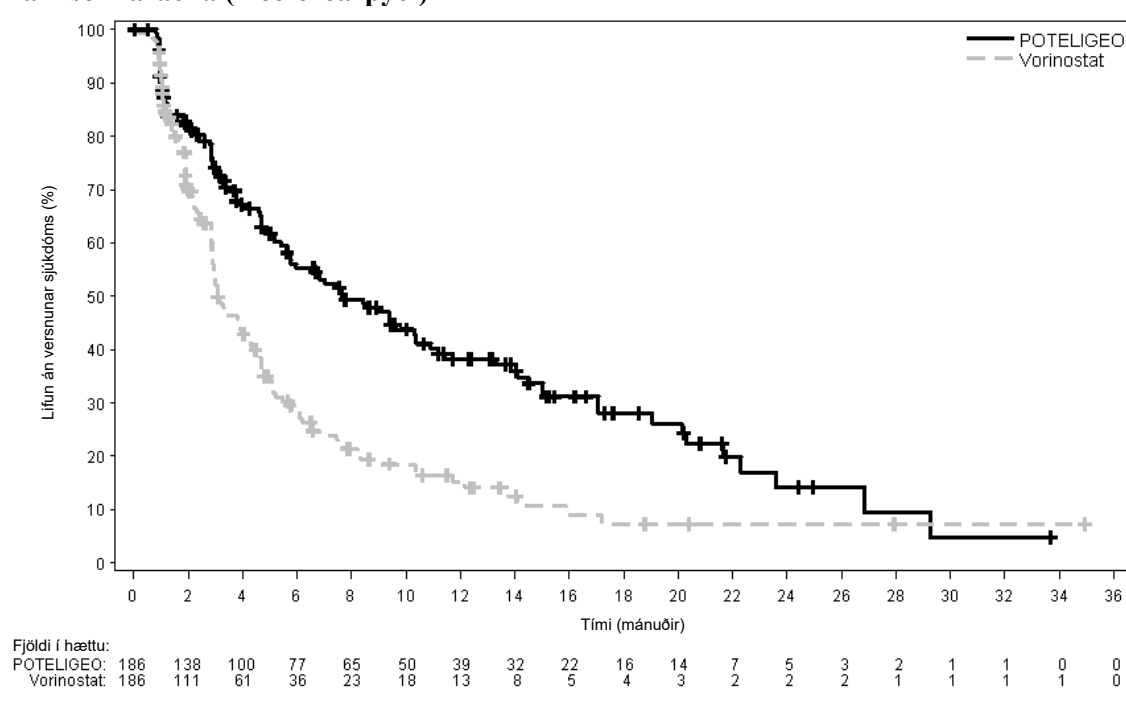
CCR4 tjáning var metin með afturskyggðri ónæmisvefjagreiningu á húðsýnum sem fengin voru fyrir meðferð (fest í formalín og steipt í paraffín). Í mógamúlísúmab arminum lágu upphafsgildi CCR4 tjáningar fyrir hjá 75% sjúklinga (N=140). CCR4 greindist á $\geq 1\%$ eítílfrumna hjá 100% sjúklinga og hjá 96% (134/140) greindist CCR4 á $\geq 10\%$ eítílfrumna í húð.

Af þeim sjúklingum sem var slembiraðað til að fá vorinostat skiptu 136 sjúklingar (73,1%) yfir í mógamúlísúmab meðan á rannsókninni stóð. Ástæðurnar fyrir því að skipt var yfir í mógamúlísúmab voru versnun sjúkdóms (109 sjúklingar) og óþol gagnvart meðferð (27 sjúklingar). Fjöldi innrennsla með mógamúlísúmab hjá sjúklingum sem skiptu um meðferð var á bilinu 1 til 94 (allt að 46 mánaða meðferð) við lok upplýsingasöfnunar (data cut) í desember 2016.

6, 12, 18 og 24 mánuðum eftir að slembiröðuð meðferð var hafin var prósentuhlutfall sjúklinga sem enn voru á lífi án versnunar sjúkdóms hærra hjá þeim sem fengu mógamúlísúmab (55,3%; 38,3%; 28,0%, og 14,1%, í þessari röð) en hjá þeim sem fengu vorinostat (28,8%; 15,3%; 7,2% og 7,2%, í þessari röð). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í hópnum sem fékk mógamúlísúmab var 7,70 mánuðir (95% CI: 5,67; 10,33) og 3,10 mánuðir (95% CI: 2,87; 4,07) í hópnum sem fékk vorinostat, sem veitti áhættuhlutfallið 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$ (2-hliða, lagskipt log rank próf).

Kaplan-Meier feril fyrir lifun án versnunar sjúkdóms má sjá á mynd 1.

Mynd 1: Kaplan-Meier ferilgraf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms hjá þýði sem metið var af rannsóknaraðila (meðferðarþýði)



Helstu aukaendapunkturarnir voru heildarsvörunartíðni (ORR), heildarsvörunartíðni eftir að skipt var um meðferð, lengd svörunar (DOR) og breytingar frá upphafi á Skindex-29 einkenna- og færniskala og FACT-G kvarða (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) hvað varðar líkamlega vellíðan og færni.

Tilkynnt var um heildarsvörun sem samsett skor mælinga í hverju hólfi og staðfesta þurfti svörun með því að framkvæma heildarmat á sjúkdómi tvisvar í röð (með a.m.k. 8 vikna millibili fyrsta árið og síðan 16 vikna millibili eftir það). Sjúklingar voru hafðir með í greiningu fyrir tiltekið hólf ef sjúkdómur var til staðar í því hólfi við upphaf rannsóknar eða ef mat fór fram á svörun hvað varðar það hólf eftir að rannsókn hófst.

Í töflu 2 er að finna samantekt á heildarsvörunartíðni og lengd svörunar og svörun eftir hólfum. Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktæka framför hvað varðar heildarsvörunartíðni og svörun eftir hólfum fyrir blóð, húð og eitla samanborið við vorinostat. Ekki var unnt að meta svörun hvað varðar innflyi vegna takmarkaðra upplýsinga um verkun hjá sjúklingum þar sem áhrif komu fram á innflyi; mat á áhættu og ávinningi við notkun mógamúlísúmabs hjá einstaklingum þar sem áhrif komu fram á innflyi hefur enn ekki verið framkvæmt vegna skorts á upplýsingum.

Tafla 2: Svörun á slembuðu meðferðartímabili í klínísku rannsókninni 0761-010 (meðferðarþýði)

	Mógamúlísúmab N=186	Vorinostat N=186
Heildarsvörunartíðni (staðfest CR + PR, %)	28,0	4,8
95% CI	(21,6; 35,0)	(2,2; 9,0)
P-gildi ^a	<0,0001	
Lengd svörunar (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	14,1 (9,4; 19,2)	9,13 (4,7;-)
Svörun eftir hólfulum		
Blóð	n=124	n=125
Svörunartíðni (staðfest CR + PR, %)	66,9	18,4
95% CI	(57,9; 75,1)	(12,0; 26,3)
P-gildi ^a	<0,0001	
Húð	n=186	n=186
Heildarsvörunartíðni (staðfest CR + PR, %)	41,9	15,6
95% CI	(34,8; 49,4)	(10,7; 21,6)
P-gildi ^a	<0,0001	
Eitlar	n=136	n=133
Heildarsvörunartíðni (staðfest CR + PR, %)	15,4	3,8
95% CI	(9,8; 22,6)	(1,2; 8,6)
P-gildi ^a	0,0008	
Innyfli	n=6	n=4
Heildarsvörunartíðni (staðfest CR + PR, %)	0	0
95% CI	(0,0; 45,9)	(0,0; 60,2)

Athugið: Heildarsvörunartíðni er byggð á samsettri almennri svörun (Global Composite Response score).

^a: P-gildi var fengið með Cochran-Mantel-Haenszel prófi sem var aðlagð gerð sjúkdóms, sjúkdómsstigi og svæði.

CI=öryggisbil; CR=full svörun; PR=svörun að hluta til

Meðferð með mógamúlísúmabi leiddi til 8 staðfesta tilfella fullrar svörunar (öll hólf alveg einkennalaus) samanborið við 0 hjá sjúklingum sem fengu vorinostat: 4 af þessum 8 sjúklingum var upphaflega slembiraðað til þess að fá mógamúlísúmab og 4 skiptu yfir í mógamúlísúmab meðan á rannsókninni stóð. Fjörutíu og einn af sjúklingunum 136 sem skiptu um meðferð (30,1%) sýndi annað hvort svörun að hluta til eða fulla svörun við notkun mógamúlísúmabs.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með litla (<10%) CCR4 tjáningu í húð. Í klínísku rannsókninni 0761-010 voru 10/290 metanlegir sjúklingar með CCR4 tjáningu sem nam <10%, en þar af var 6 slembiraðað til að fá mógamúlísúmab og 4 var slembiraðað til að fá vorinostat en skiptu síðan yfir í mógamúlísúmab. Engin staðfest svörun kom fram hjá þessum 10 einstaklingum með litla (<10%) CCR4 tjáningu. Svörun eftir hólfulum kom fram hjá 3 af 10 einstaklingum sem unnt var að meta sem fengu meðferð með mógamúlísúmabi í slembiröðunar- eða skiptifasanum.

Sjúklingar með sjúkdóm af stigi IB/II sem fengu meðferð með mógamúlísúmabi voru með staðfesta 17,6% heildarsvörunartíðni samanborið við 8,3% fyrir vorinostat og hærri svörunartíðni í hverju hólfi (blóð, húð, eitlar) en þeir sjúklingar sem fengu meðferð með vorinostat (Tafla 3). Á heildina litið var miðgildi tíma lifunar án versunar sjúkdóms fyrir einstaklinga með sjúkdóm af stigi IB/II sem fengu meðferð með mógamúlísúmabi 4,7 mánuðir samanborið við 3,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vorinostati (Tafla 4). Hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IB/II, að teknu tilliti til takmarkaðs fjölda einstaklinga með svörun og hve nýleg gögnin eru, er ekki unnt að draga neinar ályktanir um lengd svörunar.

Tími fram að svörun í hverju hólfi hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IB/II var u.þ.b. 3 mánuðir, sem samræmist tíma fram að svörun hjá meðferðarþýðinu í heild (u.þ.b. 3 mánuðir). Ef svörun í hverju hólfi eða heildarsvörun kemur ekki fram eftir 3 mánaða meðferð skal íhuga að hætta meðferð.

Tafla 3: Heildartíðni svörunar og svörunartíðni eftir hólfum við fyrri sjúkdómsstig

	Mógamúlísúmab	Vorinostat	Munur á áhættu (M samanborið við V)
Sjúkdómur af stigi IB/II	N=68	N=72	
Heildartíðni svörunar (ORR), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Hólf:			
Blóð (n)	17	23	
Svörunartíðni (n, %)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
95% CI ^a	(23,0; 72,2)	(5,0; 38,8)	(-2,2; 57,1)
Húð (n)	68	72	
Svörunartíðni (n, %)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
95% CI ^a	(17,7; 40,1)	(11,1; 38,8)	(-8,3; 24,9)
Eitlar (n)	41	40	
Svörunartíðni (n, %)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
95% CI ^a	(2,7; 23,1)	(0,1; 13,2)	(-14,3; 28,6)

M=mógamúlísúmab. V=vorinostat

Tafla 4: Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) eftir meðferðarhópi og sjúkdómsstigi (slembiraðaður meðferðartími)

	Mógamúlísúmab	Vorinostat	P-gildi
PFS, mánuðir			
Meðferðarhópur	7,70 (5,67; 10,33)	3,10 (2,87; 4,07)	<0,0001
IB/II	4,7 (2,9 -7,47)	3,9 (2,87-4,73)	0,6790
III/IV	10,9 (7,03-15,03)	3,0 (2,83-3,87)	<0,0001

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á mógamúlísúmabi hjá öllum undirhópum barna við T-eitilfrumuæxli í húð (CTCL) (svepplíki og Sezary heilkenni eru undirflokkar T-eitilfrumuæxla í húð). Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf (PK) mógamúlísúmabs voru metin hjá fullorðnum sjúklingum með T-frumuhvítblæði/eitilæxli (ATL) og T-eitilfrumuæxli í húð á skammtabilinu 0,01 til 1 mg/kg þar sem mógamúlísúmab var gefið með mörgum skömmtum í hverri viku eða á 2 vikna fresti og m.a. við ráðlagðan 1,0 mg/kg skammt og meðferðaráætlun (dagar 1, 8, 15 og 22 meðan á fyrstu 28 daga lotunni stóð og á dögum 1 og 15 í næstu 28 daga lotum). Þýðisgreiningin á lyfjahvörfum var gerð á 444 sjúklingum sem fengu mógamúlísúmab í sex klínískum rannsóknum. Útsetningin fyrir mógamúlísúmabi jókst í hlutfalli við skammt á skammtabilinu 0,1 til 1,0 mg/kg.

Frásög

Mógamúlísúmab er skammtað í bláæð og hefur því tafarlaust og algjört aðgengi.

Dreifing

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var margfeldismeðaltal [% fráviksstuðull (CV%)] miðlægs dreifingarrúmmáls (Vc) 3,57 l (20,1%).

Umbrot

Umbrotaferli mógamúlísúmabs hefur ekki verið lýst. Búist er við að mógamúlísúmab brotni niður lítil peptíð og aminosýrur fyrir tilstilli sundrunar á sama hátt og innrænt IgG.

Brotthvarf

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum margfeldismeðaltal (% fráviksstuðull [CV%]) úthreinsunar (CL) 12,0 ml/klst. (83,7%) og margfeldismeðaltal helmingunartíma brotthvarfs (t_{1/2}) er 17 dagar (65,5%).

Línuleiki og uppsöfnun

Mógamúlísúmab sýnir línuleg lyfjahvörf skammts á skammtabilinu 0,01 mg/kg til 1 mg/kg. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum náðist jafnvægisþéttni mógamúlísúmabs eftir 12 vikna endurtekna skömmtun þegar lyfið var gefið samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun og altæk uppsöfnun var 1,7-föld. Ekki varð vart við nein frávik frá skammtasamræmi í styrkgreiningarlíkani.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun mógamúlísúmabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt (kreatínínúthreinsun [CrCL] á bilinu 60 til 89; n= 157), í meðallagi (CrCL á bilinu 59 til 30; n= 80) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL innan við 30 ml/mín.; n= 2). Ekki varð vart við neinn mikilvægan mun á úthreinsun mógamúlísúmabs hjá sjúklingum með vægt eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi annars vegar og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi hins vegar.

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á úthreinsun mógamúlísúmabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildargallrauði [TB] minni en eða jafn eðlilegum efri mörkum [ULN] og ASAT gildi herra en ULN eða heildargallrauði minni en 1 til 1,5 sinnum ULN og hvaða ASAT gildi sem er; n= 80) eða í meðallagi (heildargallrauði meiri en 1,5 til 3 sinnum ULN og hvaða ASAT gildi sem er; n=3) skerta lifrastarfsemi. Ekki varð vart við neinn klínískt mikilvægan mun á úthreinsun mógamúlísúmabs hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta í meðallagi lifrastarfsemi and sjúklingar eðlilega lifrastarfsemi hins vegar. Mógamúlísúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (heildargallrauði meiri en 3 sinnum ULN og hvaða ASAT gildi sem er).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Áhrif af ýmsum breytum á lyfjahvörf mógamúlísúmabs voru metin í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum. Eftirfarandi þættir höfðu engin klínískt mikilvæg áhrif á úthreinsun mógamúlísúmabs: aldur (á bilinu: 22 til 101 ára), kyn, uppruni (annar en japanskur, takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þýði af öðrum uppruna), skert nýrnastarfsemi, væg eða í meðallagi skert lifrastarfsemi, undirflokkur sjúkdóms (sveplíki eða Sezary heilkenni), vægi CCR4 tjáningar eða ECOG stöðu. En þó skal tekið fram að sjúklingar með ECOG PS ≥ 2 fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Verkun

Greining á útsetningu og svörun gaf til kynna að verkun væri ekki í orsakasamhengi við útsetningu fyrir mógamúlísúmabi í lykilrannsókninni. Þegar verkun var mæld sem framför hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsóknaraðila var hún ekki í samhengi við aukna útsetningu fyrir mógamúlísúmabi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturvekunum eftir endurtekna skammta. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturvekunum á erfðaeftni hafa ekki verið framkvæmdar með mógamúlísúmabi. Engar sértækar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til þess að meta hugsanleg áhrif á frjósemi.

Ekki varð vart við neinar eiturvekanir tengdar mógamúlísúmabi í æxlunarfærum karl- og kvendýra í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá kynþroska öpum sem stóðu í allt að 26 vikur.

Í dýrarrannsókn á eiturvekunum á æxlun og þroska varð ekki vart við hættu á dauðsföllum hjá fósturum/fósturvísuðum, vanskapanir eða seinkun á þroska fóstura þegar mógamúlísúmab var gefið ungafullum krabbaloðöpum frá upphafi líffæramyndunar og fram að fæðingu. Almennt er þekkt að IgG sameindir berast yfir fylgju og mógamúlísúmab greindist í blóðvökva hjá fósturum. Vart varð við

lyfjafræðilega virkni mógamúlísúmabs hjá föstrum og hún kom einnig fram í fækkun eitilfrumna sem tjáðu CCR4.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat
Glýsín
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)
Saltsýra (til pH aðlögunar)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Ekki skal gefa mógamúlísúmab samhliða öðrum lyfjum í sömu innrennisslöngu.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas
3 ár.

Eftir opnun

POTELIGEO inniheldur ekki rotvarnarefni. Eftir opnun skal þynna lyfið og gefa það tafarlaust með innrennsli (sjá kafla 6.6).

Að loknum undirbúningi innrennislínsins

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við stofuhita (við 25°C) og umhverfisbirtu.

Þessi tímamörk fela í sér geymslu innrennislislausnarinnar í innrennislispoka meðan á innrennslinu stendur. Frá örverufræðilegu sjónarmiði verður að nota lyfið tafarlaust.

Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notandans og ekki má geyma lyfið lengur en 24 klst. við 2°C - 8°C að því tilskildu að þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml lausn í 10 ml hettuglasi úr gleri (gler af gerð I) með gúmmítappa, álinnsigli og afrífanlegu pólýprópýlenloki.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur

- Skoðið lyfið með tilliti til agna og upplitar fyrir gjöf. POTELIGEO er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn. Fargið hettuglasinu ef vart verður við grugg, upplitan eða agnir.
- Reiknið út það magn af POTELIGEO sem þarf til að undirbúa innrennslislausnina fyrir 1 mg/kg skammt byggt á þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2). Draga skal nauðsynlegt magn POTELIGEO með smitgát upp í sprautuna og flytja yfir í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð stungulyf, lausn sem nemur 9 mg á ml (0,9%). Blandið þynntu lausnina með því að snúa henni varlega á hvolf. Hristið ekki. Endanlegur styrkleiki þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 0,1 mg/ml til 3,0 mg/ml.
- Hvert hettuglas er aðeins einnota. Farga skal lyfi sem verður eftir í hettuglasinu í samræmi við gildandi reglur.

Lyfjagjöf

- Þynntu lausnina má nota með innrennslispokum úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefíni (PO).
- Ekki skal blanda POTELIGEO við eða gefa það sem innrennslislaug með öðrum lyfjum.
- POTELIGEO er aðeins ætlað til notkunar í bláæð og ekki skal gefa það undir húð, í vöðva, sem hleðsluskammt eða með hraðri gjöf í bláæð.
- Gefa skal innrennslislausnina í a.m.k. 60 mínútur með slöngu í bláæð með sæfðri 0,22 míkrometra slöngusíu (eða álíka) með litla próteinbindingu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Holland
medinfo@kyowakirin.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1335/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1 september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Kyowa Kirin Co. Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi
Gunma, 370-0013, Japan

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Þýskaland

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

POTELIGEO 4 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
mógamúlísúmab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 4 mg af mógamúlísúmabi.
Hvert hettuglas með 5 ml inniheldur 20 mg af mógamúlísúmabi.

3. HJÁLPAREFNI

Sítrónusýrueinhýdrat, glýsín, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
20 mg/5 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eingöngu einnota.
Má ekki hrista.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upphaflegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132 NP Hoofddorp

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1335/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

POTELIGEO 4 mg/ml innrennslisþykknir, lausn
mógamúlísúmab
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/5 ml

6. ANNÐ

Aðeins einnota.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

POTELIGEO 4 mg/ml innrennslisþykkni, lausn mógamúlísúmab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um POTELIGEO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota POTELIGEO
3. Hvernig gefa á POTELIGEO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á POTELIGEO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um POTELIGEO og við hverju það er notað

POTELIGEO inniheldur virka innihaldsefnið mógamúlísúmab sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast einstofna mótefni. Mógamúlísúmab beinist gegn krabbameinsfrumum sem er síðan eytt af ónæmiskerfinu (varnarkerfi líkamans).

Lyfið er notað til þess að meðhöndla fullorðna með svepplíki og Sezary heilkenni, en það eru gerðir krabbameins sem nefnast T-eitilfrumuæxli í húð. Lyfið er ætlað sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. eitt lyf til inntöku eða með inndælingu.

2. Áður en byrjað er að nota POTELIGEO

Ekki má nota POTELIGEO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mógamúlísúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en POTELIGEO er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið svæsin húðviðbrögð við notkun lyfsins.
- þú hefur einhvern tíma fengið innrennslisviðbrögð við notkun lyfsins (hugsanleg einkenni innrennslisviðbragða eru talin upp í kafla 4).
- ert með sýkingu af völdum HIV-veiru, herpesveiru, stórfrumuveiru (CMV) eða lifrabólguveiru B eða C, eða aðrar virkar sýkingar.
- þú hefur fengið eða hefur í hyggju að fá stofnfrumuígræðslu, annað hvort með eigin frumum eða gjafafrumum.
- þú hefur fengið æxlislýsuheilkenni (fylgikvilla sem tengist eyðingu krabbameinsfrumna) eftir fyrri meðferð.
- þú ert með hjartakvilla.

Láttu einstaklinginn sem gefur þér innrennslið vita eða leitaðu læknishjálpar tafarlaust ef þú færð aukaverkun meðan á innrennsli stendur með POTELIGEO eða eftir að því lýkur.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhverjar af þeim alvarlegu aukaverkunum sem koma fram í kafla 4 eftir að meðferð er hafin með POTELIGEO.

Notkun annarra lyfja samhliða POTELIGEO

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Börn og unglingar

Ekki skal nota lyfið handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Meðganga og brjóstgjöf

Áhrif POTELIGEO á meðgöngu og við brjóstgjöf eru ekki þekkt. Verkunarháttur lyfsins gerir það að verkum að það getur skaðað barnið ef það er gefið á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Ef mögulegt er að þú getir orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn meðan þú færð meðferðina og í a.m.k. sex mánuði eftir það.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ræða við lækninn um hvort þú getir verið með barn á brjósti meðan á meðferð stendur með POTELIGEO eða eftir að henni lýkur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð þarf að láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um slíkar aðstæður.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að POTELIGEO hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar getur lyfið valdið þreytu hjá sumu fólki svo gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla þar til öruggt er að lyfið hafi ekki slík áhrif.

POTELIGEO inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

POTELIGEO inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem er jafngildir 0,2 mg/mL. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknið frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig gefa á POTELIGEO

Það magn sem þú færð af POTELIGEO er reiknað út af læknið byggt á líkamsþyngd þinni. Ráðlagður skammtur en 1mg af POTELIGEO á hvert kg líkamsþyngdar.

Þér verður gefið POTELIGEO í æð (innrennsli í bláæð) á a.m.k. 60 mínútum. Til að byrja með verða innrennslin gefin einu sinni í viku, við fyrstu 5 skammtana, og síðan einu sinni á 2 vikna fresti. Halda skal meðferð áfram nema þú fáir alvarlegar aukaverkanir eða ef T-eitilfrumuæxli í húð versnar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita eða leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi merkjum eða einkennum eftir að þú hefur notkun POTELIGEO:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Kuldahrollur, ógleði eða uppköst, höfuðverkur, mäs, kláði, roðapöt, útbrot, sundl eða yfirliðstilfinning, öndunarerfiðleikar og hiti, sem geta verið merki um innrennslisviðbrögð. Ef þetta gerist þarf hugsanlega að stöðva innrennslid og þú gætir þurft á frekari meðferð að halda. Þegar einkennin hverfa má yfirleitt gefa POTELIGEO áfram, en með hægari lyfjagjöf. Læknirinn stöðvar hugsanlega meðferðina með POTELIGEO ef viðbrögðin eru alvarleg.
- Merki um sýkingu, sem geta m.a. verið hiti, svitamyndun eða kuldahrollur, flensulík einkenni, hálsbólga eða kyngingarerfiðleikar, hósti, mæði, magaverkir, ógleði eða uppköst, niðurgangur og mikil vanlíðan.
- Húðútbrot (sem geta orðið alvarleg) eða eymsli í munni. Hjá sumum einstaklingum sem fá POTELIGEO við öðrum tegundum krabbameins, geta verkir í húð/sviðatilfinning, kláði, blöðrur á húð/flögnun, sár í munni eða á vörum eða kynfærum komið fyrir en það eru hugsanlega merki um alvarleg húðviðbrögð á borð við Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos í húðþekju (sem komu fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Vatnskenndur niðurgangur, hægðalosun oftast en venjulega, slæmur magaverkur eða eymsli sem eru hugsanleg merki um bólgu í ristli.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Hiti, kuldahrollur, ógleði, uppköst, rugl, mæði, flog, óreglulegur hjartsláttur, dökkt eða gruggugt þvag, óvenjuleg þreyta og/eða verkir í vöðvum eða liðum. Örsjaldan geta eyðing krabbameinsfrumna og viðbrögð líkamans við slíku valdið vandamáli sem nefnist æxlislýsuheilkenni.
- Verkir fyrir brjósti, mæði, hraður eða hægur hjartsláttur, svitamyndun, sundl, ógleði eða uppköst, slappleiki, yfirliðstilfinning og vanlíðan. Þótt ólíklegt sé að slíkt stafi af lyfinu geta þessi einkenni verið merki um hjartakvilla.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Ef þú ákveður að gangast undir stofnfrumuígræðslu er mögulegt að þú fái fylgikvilla í kjölfarið (hýsilsótt) sem erfitt er að meðhöndla. Einkennin geta m.a. verið húðútbrot eða blöðrumyndun, ógleði eða niðurgangur sem ganga ekki til baka, magaverkir eða uppköst, verkir eða stífleiki í liðum, þurrkur eða erting í augum eða þokusýn, sár, erting eða verkir í munni, hósti sem lagast ekki eða öndunarerfiðleikar, eymsli í kynfærum, gula (gulur blær), dökkt þvag og einhvers konar þroti.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn vita ef þú færð aðrar aukaverkanir. Þær geta m.a. verið eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Skortur á orku (þreyta)
- Hægðatregða
- Þroti í fótleggjum eða ökkulum
- Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blóðleysi (fækkun rauðra blóðfrumna)
- Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð og hvítfrumnafæð) eða fækkun eitilfrumna
- Hækkun lifrarensíma samkvæmt blóðrannsóknunum
- Vanvirkur skjaldkirtill

Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga í lifur (lifrabólga)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á POTELIGEO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofið hettuglas: Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð/þynnt lausn: Notið tafarlaust eða geymið í kæli (2°C - 8°C) og notið innan 24 klst.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við merki um skemmdir á borð við agnir eða upplitun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

POTELIGEO inniheldur

- Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af mógamúlísúmabi í 5 ml af þykkni, sem samsvarar 4 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat, glýsín, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð, saltsýra, og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „POTELIGEO inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti POTELIGEO og pakkingastærðir

POTELIGEO er tær, litlaus lausn. Pakkningin inniheldur hettuglas úr gleri með 5 ml af innrennislisþykkni, lausn.

Markaðsleyfishafi

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp
Holland
medinfo@kyowakirin.com

Framleiðandi

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Þýskaland

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132 NP Hoofddorp

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.